FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

MODULE DE CARDIOLOGIE

DOCUMENT OFFICIEL DE REFERENCE
DU MODULE DE CARDIOLOGIE

distribué et mis sur site web des étudiants en médecine « la faculté » en janvier 2017

Attesté par le Pr D. NIBOUCHE
responsable du module de cardiologie 2015

Ce document pédagogique est destiné aux étudiants de graduation de cardiologie.

LES TONICARDIAQUES

Auteur : Nadia BOUDOUCHA.

Fonction de l'auteur : Maitre assistante à la faculté de médecine d'Alger.

Année de réalisation du document : 2017

Objectifs pédagogiques

1er objectif :
Connaitre les classes thérapeutiques dans la famille des inotropes positifs
2ème objectif :
Connaitre la définition des digitaliques tonicardiaques
3ème objectif :
Comprendre le mécanisme d'action des digitaliques à l'échelle cellulaire et à l'échelle cardiaque
4ème objectif
Connaitre les caractéristiques et la pharmacocinétique de ces molécules
5ème objectif
Connaitre le rôle essentiel de la digoxine dans le traitement de certaines pathologies cardiaques
6ème objectif
Reconnaitre les indications préférentielles et les contre indications de cette famille thérapeutique
7ème objectif
Savoir comment manipuler ces médicaments en fonction des pathologies sous jacentes
8ème objectif
Connaitre les précautions d'emploi et la surveillance des effets
9ème objectif
Identifier les symptômes et les signes cliniques d'intoxication digitalique
10ème objectif
Diagnostiquer les signes d'intoxication par les examens complémentaires
11ème objectif
Faire la différence entre les signes d'intoxication et les signes d'imprégnation digitalique
12ème objectif
Prise en charge en urgence de l'intoxication digitalique et les alternatives thérapeutiques selon le degré de l'intoxication

1. MECANISME D'ACTION

L'inotropisme cardiaque désigne la contractilité myocardique, c'est-à-dire la capacité des cellules musculaires myocardiques à se contracter en réponse à un potentiel d'action. Les tonicardiaques sont des agents destinés à lutter contre l'altération de l'inotropisme qui est à l'origine de l'insuffisance cardiaque systolique.

2. MEDICAMENTS INOTROPES POSITIFS

- Les digitaliques : dont le chef de fil est la digitaline ;

- **Les agonistes bêta- adrénergiques** comprenant plusieurs molécules :

- L'Adrénaline
- La noradrénaline
- Les sympathicomimétiques d'activité bêta- 1qui sont la Dobutamine et la Dopamine

- Les inhibiteurs des phosphodiéstérase comme l'énoximone,la milrinone.

- Les médicaments sensibilisant la cellule à l'action du calcium, comme le lévosimendan

3. LES DIGITALIQUES

3.1 Origine et structure chimique

Les digitaliques ont une origine exclusivement végétale.

La digitale (1545) est une plante barbarée vénéneuse à tige ordinairement simple portant une longue grappe de fleurs pendantes à corolle en forme de doigts de gant, dénommée « la digitale pourprée ».

Les cardiotoniques "digitaliques" sont des hétérosides (glucosides pour les anglo-saxons) composés d'une fraction glucidique et d'une fraction aglycone non glucidique ou génine, support de l'activité pharmacologique.

Structure chimique des digitaliques

3.2 Classification

1. La fleur de la digitale
2. Digitoxine : solution alcoolique de la digitale : Digitaline *

3. Digoxine : Digoxine
4. Lanatoside C : Cédilanide

3.3 Pharmacocinétique : voir tableau

Tableau 1- Caractéristiques pharmacocinétiques des didgitaliques

	Acétyl-digitoxine (Acylanide R)	Digitoxine (Digitaline R)	Digoxine (Digoxine R)	Lanatiside C (CédilanideR)
Liposolubilité		+++	++	++
Absorption		90 à 120 min	15-30 min	Biphasique 1ère h-5eme h
Début d'action		30 à 120 min	15-30 min	1-3 h
Action maximale	8 j	4-12 h	2-3 h	1-3 h
Fixation protéique		95 %	20-25 %	25 %
Métabolisme		Foie	Rein,foie 20 %	
Volume de distribution		0,46 l/kg	5,61/kg	
Elimination	Hépatique	Selles Urinaire 70 %	Urinaire	Urinaire
½ vie plasmatique		4-8 j	36 h	36 h
Elimination quotidienne		7-12 %	30 %	30 %
Présentations	Co 0,2 mg	Co à 0,1 mg	Co 0,25 mg Sol 5 g /0,1 ml	
Posologie p.o. I.V	1 cp :j	½ à 1 co/j ½ à 1 amp 3 fois /j	Amp =0,50 et 0,05 mg ½ à 1 co/j ½ à 1 amp 3 fois /j	Amp = 0,40 mg /2 ml ½ à 1 co/j ½ à 1 amp 3 fois/j

3.4 Mécanisme d'action

3.4.1 Cellulaire : inhibition de la pompe Na+ ATPase entrainant une augmentation du taux de Na+ et de Ca $^{2+}$ intra cellulaire ;

3.4.2 Cardiaque : les 4 R

a. Ralentissement de la cadence ventriculaire dans les troubles du rythme supra-ventriculaire (FA, Flutter auriculaire) : c'est l'effet chronotrope -

b. Renforcement de la contraction ventriculaire : c'est l'effet inotrope + (réduction du volume télé systolique d'autant plus marqué que le cœur est dilatée). Cependant augmentation des besoins énergétiques du myocarde.

c. Renforcement du tonus supra ventriculaire et de l'activité rénine angiotensine aldostérone avec vasodilatation périphérique = action neuromodulatrice.

d. Renforcement de l'effet natriurétique.

3.5 Indications

- Elective : patients en insuffisance cardiaque et en fibrillation atriale

- Non recommandées :

- ➢ Insuffisance cardiaque de l HTA : préférer les vasodilatateurs diminuant la post charge ;
- ➢ Cœur pulmonaire avec insuffisance ventriculaire droite : effets secondaires et risque d'intoxication digitaliques augmentés ;

- Préférentielle : patients en insuffisance cardiaque, en rythme sinusal avec cardiomégalie, bruit de galop et altération de la fraction d'éjection. Cependant, pas d'effet sur la réduction de la mortalité.

- Limites

- ➢ Insuffisance cardiaque avec déchéance myocardique
- ➢ Cardiopathie ischémique

3.6. Contre indications

- ➢ Insuffisance cardiaque par obstacle à l'éjection : deux cas de figure :
  - Le rétrécissement aortique avec ou sans insuffisance cardiaque et
  - La Cardiomyopathie obstructive en cas de troubles du rythme auriculaire. En cas de rythme sinusal dans la cardiomyopathie obstructive, la digoxine n est pas indiquée en raison de l'aggravation du gradient intra- ventriculaire gauche et de l'obstruction musculaire sous aortique.
- ➢ Insuffisance cardiaque à débit élevé (hyperthyroïdie, anémie, béri béri) ;
- ➢ Syndrome de Wolf Parkinson White
- ➢ Tachycardie ventriculaire

3.7 Posologie et formes particulières

3.7.1 Selon la rapidité d'action :

Action rapide (en IV) : Lanatoside C (non disponible), digoxine en ampoule

Action lente (per os) : digitaline (non disponible) - Digoxine

3.7.2 Chez les vieillards et les jeunes enfants : réduction des doses.

3.7.3 Femmes enceintes : la digitaline n'a pas d'effet toxique sur le fœtus. La digoxine est indiquée.

3.8 Etats susceptibles de modifier l'efficacité ou la tolérance des digitaliques

3.8.1 L'insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination de la digoxine passe à 57 heures en cas d'insuffisance rénale. Le métabolisme de la digitoxine n'est en théorie pas modifié par l'insuffisance rénale. En revanche, la digoxine peut s'accumuler dans le sang en cas d'insuffisance rénale.

3.8.2 L'insuffisance hépatique.

La faible transformation de la digitoxine en digoxine en cas d'insuffisance hépatocellulaire peut conduire à une accumulation de digoxine en cas d'insuffisance rénale. En général, l'insuffisance hépatique ne modifie pas la pharmacocinétique de la digoxine, ni celle de la digitoxine.

3.8.3 L'hyperkaliémie.

Elle diminue la fixation myocardique des digitaliques, et diminue potentiellement leur action.

3.8.4 L'hypokaliémie

Elle a les effets inverses, en augmentant la fixation tissulaire, et donc l'effet des digitaliques.

3.8.5 L'hypercalcémie

Elle augmente la toxicité myocardique des digitaliques ; elle abaisse notamment le seuil de fibrillation ventriculaire.

3.9 Effet toxique : l'intoxication digitalique

3.9.1 Principes :

- Les concentrations thérapeutiques et toxiques sont proches,

- L'intoxication est corrélée à la dose prescrite : molécules à index thérapeutique étroit

	Doses thérapeutiques	**Doses toxiques**
Digitoxine	15 à 25 ng/ml	**> 30 ng/ml**
Digoxine	0.8 à 2 ng/ml	**> 2.5 ng/ml**

- Circonstances de survenue :

- Hypokaliémie
- Déchéance myocardique, vieillards, absence de surveillance notamment par le dosage de la digoxinémie.
- Insuffisance rénale en cas d'utilisation de la Digoxine.

3.9.2. Signes cliniques

-Fonctionnels :

- Signes digestifs (80%) nausées, vomissements, douleurs abdominales infarctus mésentérique
- Signes neurosensoriels : troubles visuels (vision floue, photophobie, dyschromatopsie, scotomes scintillants)

- Complications neuropsychiatriques : confusion, céphalées, insomnies, myalgies, angoisse voire délire aigu

3.9.3 Examens para cliniques utiles au diagnostic d'intoxication digitalique :

- ECG : bradycardie importante (FC < 40/min), BAV (du premier au troisième degré), ESV, tachycardie ventriculaire.

- Dosage de la digoxinémie

- Dosage des électrolytes : Na+, K+, urée, créatinine, calcium, magnésium.

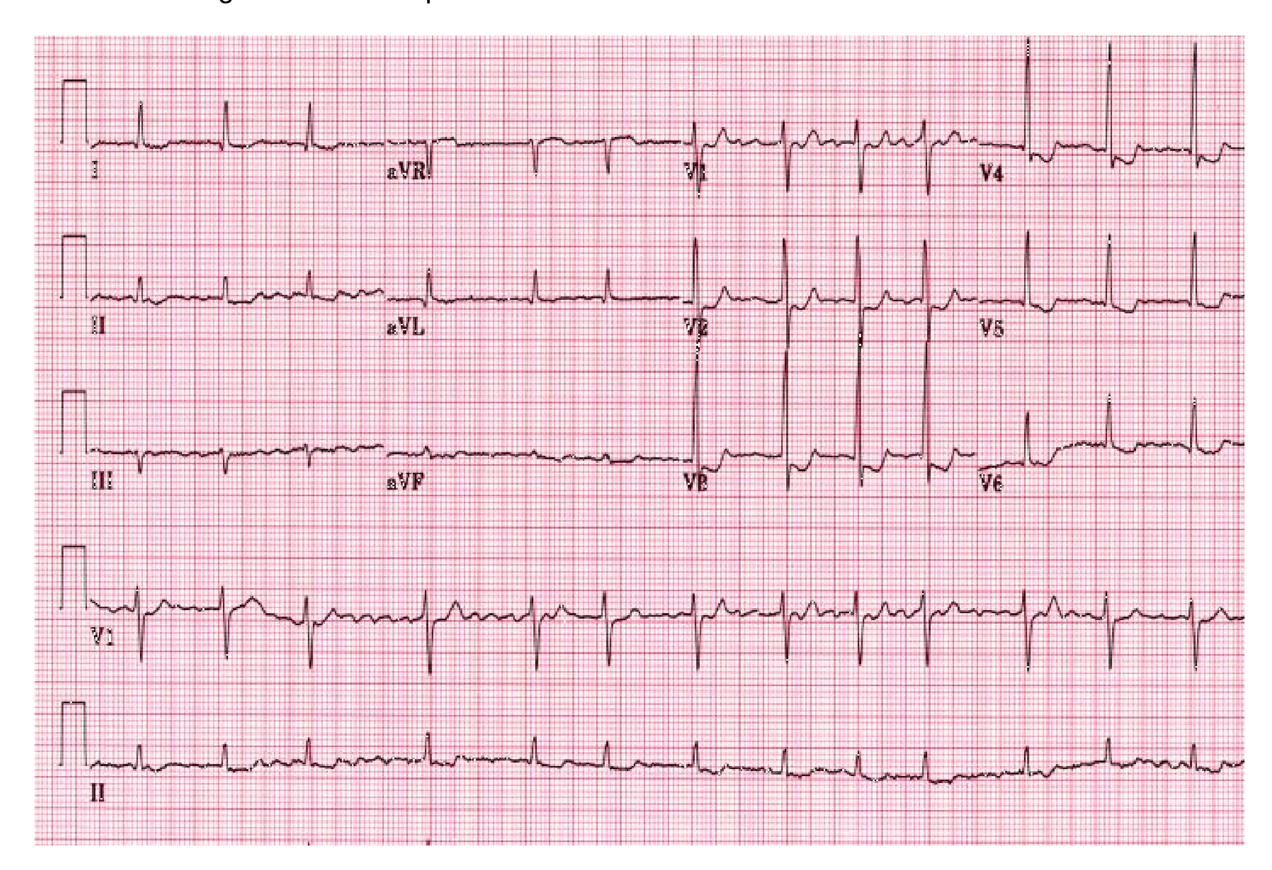
L'hyperkaliémie est un facteur de mauvais pronostic car elle reflète l'inhibition de la Na-K-ATPase membranaire des cellules musculaires et neuronales .L'hypokaliémie ne représente qu'un facteur aggravant (favorise la toxicité des digitaliques en augmentant leur fixation aux recepteurs cellulaires myocardiques). L'hypomagnésémie potentialise l'effet proarythmogéne en cas d'intoxication digitalique.

3.9.4 Evolution : Persistance des risques vitaux après une prise toxique : 36 H pour digoxine, 5 jours pour digitoxine

Mort subite.

3.9.5 Diagnostic différentiel : **l'imprégnation digitalique**

- A l'ECG : ralentissement de la FC, raccourcissement de QT, sous décalage ou dépression arrondie du segment ST en cupule.



Sur cet ECG on observe un sous décalage du segment ST en cupule chez un patient en fibrillation atriale et traité par de la digoxine.

3.8.6 Mesures d'urgences et traitement de l'intoxication digitalique

- Arrêt de la prescription
- Symptomatique : Primpéran
- Hydratation pour accélérer l'élimination de la digoxine par les reins notamment chez les sujets âgés.
- Si bradycardie : atropine 1 mg IVD, à renouveler.
- La perfusion de glucose 5 % et d'insuline à action immédiate (Actrapid [R]) est utilisée pour baisser la kaliémie (retour intracellulaire du potassium) en cas d'hyperkaliémie menaçante. Rarement une résine échangeuse d'ions peut être nécessaire.
- Si l'hyperkaliémie dépasse 6-6,5 mmol/l, le risque d'arrêt cardiaque existe et justifie une montée de sonde d'entrainement électrosystolique.
- Anti arythmiques inefficaces voire dangereux
- Contre indications des catécholamines
- Antidote Fab digitalique (fragment anti body) : très onéreux ,qui est le seul traitement efficace de l'hyperkaliémie menaçante en cas d'intoxication digitalique..

3.10 En synthèse

Les digitaliques sont des substances d'origine végétale, appartenant au groupe des tonicardiaques. Seule la digoxine est commercialisée ce jour. L'effet de la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est lié à son effet inotrope positif et à son effet de contrôle de la fréquence ventriculaire dans la fibrillation atriale. Cependant, les glycosides cardiaques modulent également l'activité du système nerveux autonome, ce qui contribue à leur efficacité. La digoxine a un faible index thérapeutique, nécessitant une surveillance régulière clinique et biologique par suivi thérapeutique pharmacologique, avec un risque important d'effets secondaires, d'interactions médicamenteuses, ou d'intoxication.

Références bibliographiques

1. M.Galinier ; J-P.Bounhoure . Les tonicardiaques. *Enceclopedie médico chirurgicales de cardiologie : 11900 A[10].*
2. B.Pierre ;P. Nony ; X. Andre Fouet et C.Gayet. Prescription et surveillance de l'application des traitements inotropes .*Ouvrage :Cardiologie pour le praticien de J-P.Delahaye ;édition SIMEP : p341-345.*
3. E. Neagoe . Intoxication digitalique .*DESC réanimation médicale, fev. 2009*
4. Syndromes d'intoxication en gériatrie : La digoxine. *Bulletin d'information du CAPP.N°43, Janvier 2007.*